

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1939-1940. — N° 1

LA TENEUR
EN SULFAMIDE DU LAIT MATERNEL
AU COURS DU TRAITEMENT PRÉVENTIF
DE L'INFECTION PUERPÉRALE
PAR LA CARBOXY-SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le jeudi 14 septembre 1939

PAR

Louis-Marie-Joseph DUCELLIER

Né à PARIS (Seine), le 12 juillet 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. ANDERODIAS, professeur	Président.
		GUYOT, professeur	Juges.
		PAPIN, professeur	
		PERY, professeur	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1939

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1939-1940. — N° 1

LA TENEUR
EN SULFAMIDE DU LAIT MATERNEL
AU COURS DU TRAITEMENT PRÉVENTIF
DE L'INFECTION PUERPÉRALE
PAR LA CARBOXY-SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le jeudi 14 septembre 1939

PAR

Louis-Marie-Joseph DUCELLIER

Né à PARIS (Seine), le 12 juillet 1914

Examineurs de la Thèse	{	MM. ANDERODIAS, professeur	Président.
		GUYOT, professeur	Juges.
		PAPIN, professeur	
		PERY, professeur	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOËUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGÈS.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LOUBAT.
Physiologie	N.	id.	MASSÉ.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	DARGET.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	N.
id.	DE GHAILLY.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	FONTAN.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	BROUSTET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DERVILLEE.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	N.	Physique médicale	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique médicale et pharmaceut. que	AURIAE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Pâturiculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	PETITEAU.

Gripopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

A MON PERE

LE DOCTEUR DUCELLIER

En témoignage de filiale reconnaissance et de vive affection.

A MA FEMME

Qui fut ma collaboratrice.

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE POITIERS

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE

*Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie à l'Hôpital Saint-André,
Croix de guerre.*

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et se donna tant de peine pour
nous fournir les documents nécessaires.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ANDERODIAS

*Professeur de Clinique d'accouchements,
Accoucheur des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Qui nous a fait le grand honneur de
présider cette thèse. Nous sommes heu-
reux de l'assurer ici de nos sentiments
de très profonde et très respectueuse
reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions commencer ce travail sans adresser à M. le Professeur Andérodias l'expression de notre très respectueuse reconnaissance pour avoir accepté de présider notre travail. Il a bien voulu, dans un esprit de grande impartialité, que soient exposées nos recherches sur le traitement préventif de l'infection *post partum* qui, à côté de partisans enthousiastes, connaît aussi des indifférents, sinon des adversaires.

L'élaboration de ce travail sur l'élimination de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine dans le lait n'aurait pas été possible si nous n'avions eu à notre disposition les observations de la Maternité de Pellegrin et du Service d'isolement de Canolle. Notre ingratitude serait grande de ne pas remercier d'abord tous ceux qui, par leur documentation ou leurs conseils, nous ont facilité la tâche. Nous remercions tout particulièrement M. le Docteur Balard, accoucheur des Hôpitaux, chirurgien de la Maternité, qui a bien voulu mettre son service à notre entière disposition. Nous tenons à lui témoigner notre gratitude.

M. le Docteur Boursier, accoucheur des Hôpitaux, chef du Service de l'isolement de Canolle, nous a permis d'utiliser les observations de son service. Nous lui adressons nos sincères remerciements.

Notre profonde reconnaissance va au Docteur Servantie, chef adjoint au Laboratoire de l'Hôpital Saint-André, qui nous a conseillé pour cette thèse; il nous a communiqué sa foi, et nous avons toujours été guidé par ses conseils, inspirés de la plus haute culture scientifique. Nous tenons à lui

adresser nos remerciements très respectueux et l'expression de notre affectueux dévouement.

M. le Professeur Aubertin nous a aimablement accepté au Laboratoire de biologie, et nous lui adressons nos respectueux remerciements.

Nous ne voulons pas oublier Sœur Anne-Marie, du Laboratoire de biologie, à qui nous devons de longs moments de discrète collaboration. Nous lui gardons la plus profonde reconnaissance.

G. Demange a été pour nous un guide indispensable dans le maniement de l'appareil de Kenneth-Evelyn.

Nous ne saurions oublier : Mlle Chirou, maîtresse sage-femme de Canolle; Mlle Dupuy, maîtressè sage-femme de la Maternité, et Mlle Miès, sage-femme assistante; grâce à leur complaisance inépuisable pour les prélèvements d'échantillons de lait, de sang et d'urine, nous avons pu amasser un ensemble de résultats que nous n'aurions pu accumuler sans leur aide indispensable. Qu'elles veuillent bien trouver ici nos sincères remerciements.

LA TENEUR

EN SULFAMIDE DU LAIT MATERNEL

AU COURS DU TRAITEMENT PRÉVENTIF

DE L'INFECTION PUERPÉRALE

PAR LA CARBOXY-SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

INTRODUCTION

De tous temps, l'infection puerpérale a été considérée comme une maladie redoutable, tant par sa mortalité que par son allure épidémique. Cependant, à partir des années 1873 et 1875, le taux de la mortalité par l'infection puerpérale a marqué un recul, grâce à des mesures sévères de prophylaxie prescrites par Tarnier : en particulier, l'isolement strict des nouvelles accouchées et la création de pavillons uniquement consacrés aux infectées.

Peu de temps après, la mortalité tomba de 48 p. 1.000 à 12 p. 1.000.

Pour diminuer cette mortalité, encore très élevée, l'idée vint alors d'ajouter aux mesures de défense passive rappelées ci-dessus la défense active d'une prémunition individuelle par vaccination, sérothérapie et chimiothérapie. Cette idée, simple à première vue, ne donna pas les résultats.

escomptés, par suite de réelles difficultés d'expérimentation.

Seule la chimiothérapie préventive par les sulfamides semble avoir donné des résultats. C'est pour cette raison qu'actuellement, devant les notables effets du traitement préventif par les composés azoïques, on en est arrivé à prévoir l'application systématique de ce traitement à toute femme enceinte à terme. Mais cette thérapeutique ne pourrait-elle pas donner des suites fâcheuses ? Que deviennent dans l'organisme humain les corps administrés ?

Cette question controversée présente chez la femme un intérêt particulier en raison du rôle de nourrice qui lui est dévolu. Il est donc naturel de chercher à savoir si l'élimination des corps azoïques se fait par le lait, dans quelle concentration et dans quel rapport vis-à-vis du sang ?

C'est ce problème qui nous a intéressé, et que nous étudierons dans ses détails.

Nous exposerons successivement : 1° la thérapeutique générale de la femme en lactation et son retentissement chez le nourrisson; 2° le traitement préventif de l'infection puerpérale : historique, apparition des corps azoïques en thérapeutique; explication pharmacodynamique de leur action; 3° le traitement préventif par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine; ses résultats et ses inconvénients; l'élimination dans le lait; 4° la technique du dosage dans le sang, les urines et le lait, avec la description de l'appareil de Kenneth-Evelyn, ainsi que la méthode de mise au point par Servantie et Demange; 5° nos résultats.

Les circonstances nous ont obligé à faire des coupes dans le plan projeté et nous nous excusons de n'avoir pu donner aux différentes parties de notre thèse les développements nécessaires.

CHAPITRE PREMIER

THERAPEUTIQUE GENERALE DE LA FEMME EN LACTATION ET SON RETENTISSEMENT SUR LE NOURRISSON

Avant d'entreprendre l'étude de la thérapeutique par les corps azoïques, il nous a paru intéressant de donner un bref résumé de la thérapeutique en général chez la femme en lactation, et en particulier de l'élimination des corps médicamenteux dans la sécrétion lactée.

Cette notion du passage dans le lait des corps ingérés prend toute son ampleur avec le nourrisson, qui n'aura comme seule nourriture qu'un lait maternel rendu peut-être toxique.

Pour bien saisir le rôle de la mamelle dans l'élimination des différents composants du lait, il nous faut revenir aux notions d'histo-pathologie.

A la suite de Porcher, nous voyons que la glande mammaire est formée d'un ensemble de cellules qui ont un rôle bien déterminé. De même que pour le rein, il semble établi que ces cellules sont à la fois excrétrices et sécrétrices. Les différents corps mis au contact de la cellule par le courant sanguin sont : les uns, pour ainsi dire filtrés; les autres, transformés, donneront les composants normaux du lait. Mais si la mamelle est un rein, elle ne l'est que dans une mesure très faible; organe de sécrétion très spécialisé, pour la caséine, le lactose, les glycérides, les acides volatils, l'acide citrique; elle est un rein, donc un organe d'excrétion pour un certain nombre de composés tant minéraux qu'organiques; parmi ceux-là, citons les sulfates; parmi ceux-ci, l'urée, les corps puriques, la créatine, la créatinine...

Pour les substances d'excrétion (et il semble que ce soit le cas pour la plupart des substances médicamenteuses), la glande joue un rôle de filtre pur et simple. Chaque fois que le fonctionnement de la cellule mammaire est entravé par rétention par exemple, ou s'écarte de la normale à la suite d'une infection, nous voyons s'abaisser le taux des molécules de sécrétion ou élaborées, et s'accroître celui des molécules d'excrétion ou non élaborées. Entre le sang et le lait il n'existe plus la barrière spécifique du jeu de laquelle est sorti le lait; le lait, si tant est qu'on puisse encore se servir de ce mot, se rapproche beaucoup du sérum sanguin.

Quel est donc le pouvoir éliminateur de la mamelle ?

La mamelle élimine diverses substances, et l'on sait couramment que l'ingestion de certaines plantes donne au lait une odeur et une saveur particulières. Certains aliments, comme l'asphodèle ou l'anis, donnent un goût particulier plutôt agréable; d'autres, comme l'absinthe, la feuille d'artichaut, un goût désagréable; d'autres, une odeur particulière, comme le chou, l'ail et le poireau. D'autres encore, une couleur variable, rouge pour la carotte.

L'alcool passe partiellement dans le lait. Nicloux a étudié ce problème et montré que la teneur en alcool du sang et du lait de la mère et du sang du fœtus sont identiques.

La caféine passerait en quantité infime.

Les substances médicamenteuses sont aussi éliminées par le lait : telles l'iode, le mercure, dont le passage est tardif (travaux de Sigalas et Dupouy), le fer éliminé avec la caséine, le salicylate de soude, l'antipyrine (travaux de Fieux), certains alcaloïdes (morphine, atropine et quinine).

Mais avec Kolda il faut dire que, quand la mamelle élimine des substances médicamenteuses absorbées à doses thérapeutiques, cette élimination est des plus réduites, et on ne trouve dans ce lait que des traces infimes du corps considéré.

Le chloroforme et l'éther inhalés par la nourrice peuvent être trouvés dans le lait, mais ces substances n'y sont qu'en très petites quantités.

Jusqu'à présent, nous n'avons envisagé que des excréctions qualitatives, voyons s'il peut exister un rapport entre les médicaments ingérés et ceux retrouvés dans le lait.

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les doses éliminées dans le lait sont très minimes, variant selon chaque corps administré.

Kolda a signalé quelques faits intéressants. Selon lui, le brome et l'iode passent dans le sang après l'administration de bromure et d'iodure à doses thérapeutiques, et dans ce groupe des halogènes il lui semble que la facilité de l'élimination augmente avec le poids atomique, l'iode s'éliminant mieux que le brome. Il a également montré l'impossibilité d'augmenter les phosphates du lait par les phosphates minéraux de la ration.

Comme on le voit, il est difficile de se faire une idée exacte, mais il nous semble bien avec Porcher que « lorsque la mamelle élimine certaines substances qui ont été administrées thérapeutiquement ou expérimentalement, cette élimination est tout à fait réduite. Il faut faire prendre une quantité vraiment considérable du corps à rechercher pour n'en retrouver dans le lait que des traces ou, si l'on préfère, une proportion vraiment infime par rapport à ce qui a été administré ».

Cependant, l'on a remarqué que de fortes doses administrées pendant longtemps pouvaient agir sur le nourrisson par leur passage dans le lait. Ainsi, Porcher cite le cas d'heureux résultats obtenus chez de jeunes enfants nourris avec le lait de nourrices ou d'animaux traités par les arsenicaux, les sels de mercure et l'iode. De même, de fortes doses de drèche ou de tourteaux données aux vaches peuvent incommoder les nourrissons alimentés artificiellement.

Gorud-Besanez cite le cas d'un nourrisson qui eut un sommeil de quarante-trois heures après une tétée, sa mère ayant pris trente gouttes de teinture d'opium.

En résumé, il semble admis, à l'heure actuelle, que les substances thérapeutiques administrées à une femme en lac-

tation passent dans le lait (travaux de Dechavanne et Kolda). Ce passage est en rapport avec la fonction excrétrice de la mamelle (Porcher). Ces substances se trouvent dans le lait à une concentration voisine de celle du sang. C'est ainsi que Nicloux a montré que la teneur en alcool du sang et du lait de la mère et du sang du fœtus sont identiques.

Quand la cellule est malade, l'excrétion peut être augmentée; il est donc indispensable, en présence d'une thérapeutique nouvelle, chez la femme en lactation, de doser dans le sang et le lait l'élimination du corps administré pour en déduire le retentissement possible sur le nourrisson. Notre étude portera donc sur le dosage dans le sang et le lait des corps pouvant y apparaître à la suite du traitement préventif et curatif de l'infection puerpérale par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT PREVENTIF DE L'INFECTION PUERPERALE

A. — *Historique.*

Pour bien comprendre le traitement préventif de l'infection puerpérale par les azoïques et corps sulfamidés, il nous a paru nécessaire de faire un exposé rapide des différentes méthodes employées jusqu'à ces dernières années pour combattre ce mal redoutable.

Nous exposerons donc successivement : le traitement préventif de l'infection puerpérale jusqu'à l'emploi des corps azoïques; le traitement par les azoïques en nous attachant plus particulièrement à l'emploi de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine : quel est son taux d'élimination dans le lait ? Peut-on laisser nourrir une femme qui a reçu du rubiazol ?

De tout temps, l'infection puerpérale a été considérée comme une des plus redoutables infections; malgré de nombreux travaux qui ont été faits, sa fréquence est encore grande et sa mortalité élevée : de 0,15 à 0,50 p. 100 environ.

Contre cette maladie, de nombreux essais thérapeutiques ont été tentés avec des succès divers, mais il semble que ce soit le traitement préventif qui ait donné les meilleurs résultats.

Ce fut le caractère épidémique de la fièvre puerpérale qui donna l'idée du traitement préventif. Dès 1843, O.-W. Holmes, de Boston, mit en pratique les premières mesures d'antisepsie qui consistaient à veiller à changer de vêtements et à se laver soigneusement les mains après chaque visite à une femme accouchée.

Tarnier, en 1873, réussit à réaliser un programme sévère

d'hygiène hospitalière consistant dans la création de locaux salubres, la séparation des femmes saines des femmes malades, la désinfection des locaux occupés par les fébricitantes. Il fit ainsi tomber la mortalité de 48 à 23 p. 1.000, puis plus tard, vers 1882, avec l'application de l'antisepsie et de l'asepsie, à 12 p. 1.000. Entre temps, en 1875, Pasteur découvrit le microbe de l'infection puerpérale « le streptocoque pyogènes », puis les principes de la vaccination. Aux mesures de Tarnier se sont alors ajoutées la vaccinothérapie et la sérothérapie. De nombreux vaccins et sérums ont été utilisés, mais nous n'avons pas la prétention de les étudier tous. Nous n'envisagerons que les principaux travaux.

On s'est tout d'abord adressé à la sérothérapie. Seule, l'immunisation simultanée, sérum et vaccin, pratiquée par Louros et Maroudis, après avoir donné de bons résultats, a été abandonnée.

La vaccinothérapie, elle, a suscité des tentatives nombreuses, mais ici encore, comme pour la sérothérapie, bien plus souvent comme procédé curatif que comme procédé prophylactique.

Les vaccinations tentées par Lequeux, Laffont et Chomé à l'aide du vaccin de Le Moignic, ont été trop peu étendues pour être concluantes. Brault et Richard, en 1926, utilisent le vaccin à l'iode de Ranque et Senez; sur 112 cas compliqués, ils obtiennent une morbidité de 24,8 p. 100 au lieu de 40 p. 100, proportion que l'on trouve habituellement en pareil cas.

En 1933, Le Lorier, dans la *Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, publie les résultats intéressants qu'il a obtenus avec le vaccin de Fisch.

A la suite des travaux de Besredka sur l'immunité tissulaire locale, Lévy-Solal et Simard utilisent la vaccination locale à titre prophylactique, et Ravina, dans sa thèse, en 1926, montre les bons résultats qu'il obtient avec les pansements intra-utérins au filtrat de culture de streptocoque.

Malgré de bons résultats apparents, sans doute transitoi-

res, les accoucheurs attendaient de nouveaux produits. C'est alors que nous en arrivons au dernier groupe de traitements, qui sont du domaine de la chimiothérapie.

Si l'on excepte les antiseptiques locaux, qui sont toujours plus ou moins utilisés, peu de corps ont été employés comme prémunisants de l'infection puerpérale, et ceux qui ont été employés n'ont pas donné de résultats bien probants.

Bouchard a essayé l'eau chloroformée. Pankow en 1910, et Hofbauer, ont pratiqué des injections d'acide nucléinique. En 1923, Beck emploie des injections sous-cutanées de 6 centigrammes de nucléinate de soude et fait ainsi baisser de un sixième la morbidité de l'infection puerpérale. En 1934, Lemeland fait des injections préventives d'éthers diphénoliques. Maurice Rivière, professeur de clinique d'accouchement à la Faculté de Bordeaux, en employant le sulfarsénol à titre curatif chez les malades et à titre prophylactique chez les suspectes, constate qu'il n'a eu, en 1924, aucun cas de mort sur 1.166 accouchements. Malgré cette première réussite, l'abandon de ce traitement le fait rentrer dans les exemples déjà cités.

Comme on le voit, aucune de ces thérapeutiques, depuis Tarnier, n'a donné de résultats favorables de façon constante, si bien qu'il n'est pas rationnel de les employer systématiquement à titre préventif.

C'est alors que, devant les succès des méthodes précédentes, on s'est rejeté sur le traitement prophylactique par les corps dérivés de la série azoïque.

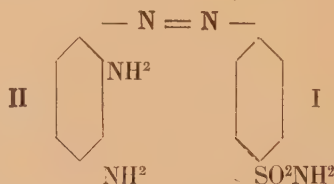
B. — *Apparition des corps azoïques en thérapeutique.*

En 1935, le Professeur Domagk publia les premiers résultats sur le traitement des streptococcies par la sulfamido-chrysoïdine obtenue synthétiquement en 1932 par Mietzsch et Klarer. En 1913, Lockman et Ulrich avaient déjà mis en évidence le pouvoir antiseptique des colorants azoïques du type de la chrysoïdine; de même, en 1919, Jacobs et Heil-

delberger, en Amérique, signalèrent l'action bactéricide de la sulfamidazo-hydrocupréine; mais c'est la découverte vraiment capitale de Domagk qui donna l'essor à de nombreux travaux.

Successivement apparurent en France trois corps azoïques ou corps colorés, qui ont été utilisés en thérapeutique contre la streptococcie : 1° le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ou prontosil rouge de Domagk ou premier rubiazol; 2° le néo-prontosil soluble naphthalénique ou prontosil S, ou rubiazol pour injections intramusculaires; 3° la carboxy-sulfamido-chrysoïdine ou azoïque 4 de Girard, ou rubiazol actuel en comprimés pour ingestion.

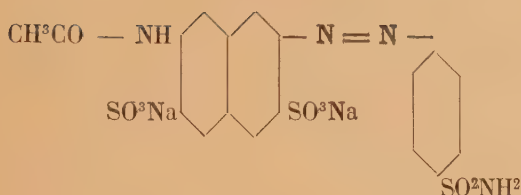
1° *La sulfamido-chrysoïdine* — ou sulfamido- 4-diamino 2-4-azo-benzène ou prontosil rouge de Domagk — avait un pouvoir bactéricide intense *in vivo* vis-à-vis du streptocoque avec un coefficient chimiothérapique $\frac{C}{T} = \frac{1}{4}$. C = dose curative; T = dose toxique.



Ce composé, à côté d'une action thérapeutique indiscutable, présentait des inconvénients parfois sérieux : coloration intense des urines et de la peau, intolérance avec accidents hépatiques et rénaux. Sa faible solubilité amena la fabrication d'un composé naphthalénique soluble, le néoprontosil soluble.

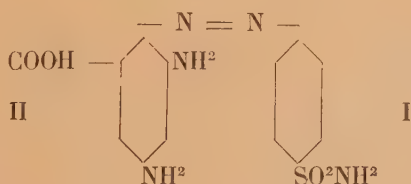
2° *Le néoprontosil soluble* — ou rubiazol injectable — à la dose de 10 à 20 cm³ par voie intramusculaire une à deux fois par jour. Injecté par voie intraveineuse, il a provoqué quelques accidents imprévisibles.

C'est un sel disodique du dérivé acétylé et sulfuré d'un azoïque naphthalénique.



3° *La carboxy-sulfamido-chrysoïdine* — ou rubiazol, ou azoïque 4 de Girard. Girard et Gley, considérant la formule primitive de la sulfamido-chrysoïdine (cf. plus haut), constatèrent qu'un groupement acide introduit dans le noyau 1 fait disparaître toute activité thérapeutique, mais fixé convenablement sur le noyau 2 il exalte, au contraire, l'activité antistreptococcique du composé.

On obtient ainsi la carboxy-sulfamido-chrysoïdine ou azoïque 4 de Girard (rubiazol actuel) utilisé en comprimés seulement.



Expérimentée par cet auteur sur 100 souris infectées, il donna 66 p. 100 de survie, alors que la sulfamido-chrysoïdine ne donnait que 34 p. 100.

« Ce produit, dit Girard, n'a, à notre connaissance, aucun accident à son actif, sinon quelques érythèmes légers chez les nourrissons. »

Actuellement, c'est ce produit qui est couramment utilisé en thérapeutique. Pratiquement, la dose préventive est de 6 à 8 comprimés par jour, en 3 fois, la dose curative pouvant être beaucoup plus élevée. Certains auteurs ont même signalé l'ingestion voulue ou accidentelle de ce produit à la dose de 40 à 50 comprimés de 0 g. 20, soit 8 à 10 grammes par jour, sans incidents notables.

C. — *Explication pharmacodynamique
de l'action des corps azoïques.*

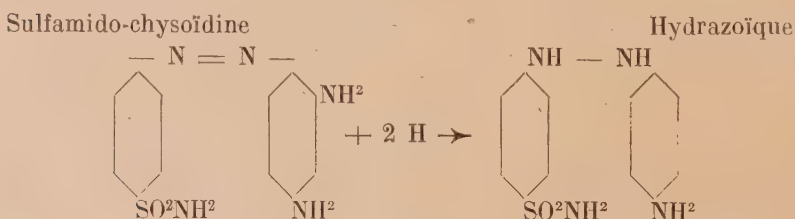
Pour comprendre ce que deviennent les azoïques dans l'organisme, nous voyons avec Sisley et Porcher l'importance de la voie d'entrée : par la voie digestive, un azoïque comme la chrysoïdine (corps colorant sans activité thérapeutique) est réduit, sans doute par fermentation intestinale, avec une élimination de deux corps correspondants aux deux noyaux originels : aniline et triaminobenzène; par voie parentérale, cette scission ne semble pas se produire et le corps est éliminé en nature.

Kellner, en partant des recherches précédentes, confirma pour la sulfamido-chrysoïdine l'importance et la sélectivité de la porte d'entrée. Aussi bien avec les colorants azoïques (recherches de Sisley et Porcher) qu'avec la sulfamido-chrysoïdine (travaux de Kellner), la rupture moléculaire du produit utilisé ne se reproduit qu'en milieu digestif, la voie parentérale ne donnant aucune réaction mettant en évidence les produits de décomposition.

Kellner montra, en outre, que, suivant l'espèce animale envisagée, la réduction intestinale peut être incomplète avec formation d'hydrazoïque (lapins) ou poussée partiellement jusqu'aux termes ultimes : sulfamide et triaminobenzène (chien et homme).

Cette réduction s'effectue en deux temps :

a) Fixation de 2 H et formation d'un hydrazoïque : la sulfamido-hydrazo-diamino-benzène.



L'hydrazoïque est incolore, réduit la liqueur de Fehling sans production d'ozazone et sans action sur la glycémie, ainsi que le montra Kellner.



b) Fixation de 2 H sur l'hydrazoïque, qui se décompose en paraminobenzène-sulfamide et triaminobenzène.

Fuller, en dosant la sulfamide dans le sang et l'urine, conclut que la quantité de sulfamide trouvée après administration de prontosyl était importante. Il n'osa cependant attribuer à la seule sulfamide l'action thérapeutique totale du prontosyl.

A côté de ces recherches chimiques, Fourneau, Trefouel, Nitti et Bovet, en 1935, en essayant le prontosil et les corps similaires en expérimentations pharmacodynamiques sur la souris, constatèrent que parmi les produits de coupure le triaminobenzène était inactif, tandis que la sulfamide avait une activité remarquable. De là il n'y avait qu'à conclure que, dans la grosse molécule de Domagk, seule comptait la sulfamide libérée, il n'y avait donc pas besoin de compliquer le problème chimiothérapique, il suffisait de donner par ingestion la sulfamide préparée synthétiquement.

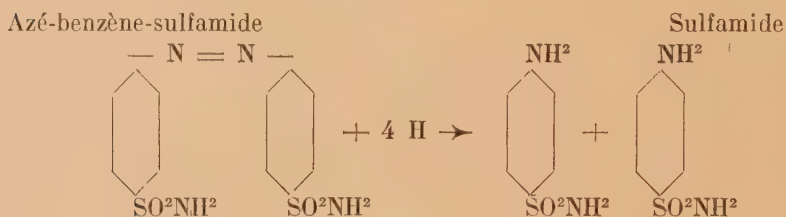
En opposition avec ces conclusions, Girard, partisan convaincu de la supériorité des azoïques dans les cas de streptococcie, insiste sur une série de faits, qui atténuent singulièrement la théorie citée précédemment.

En effet, la fixation d'un groupement acide sur le noyau 4 fait disparaître l'activité thérapeutique; au contraire, la fixation de ce groupement acide sur le noyau chromatophore 2 diminue la toxicité du produit en excitant l'activité anti-streptococcique du composé. En traitant un lot de 110 souris, il conclut catégoriquement : « Toutes les expériences

sans exception montrent que, quelle que soit la dose administrée ou son mode de fractionnement ou la voie d'administration choisie, l'aminosulfamide se révèle manifestement moins active que les azoïques correspondants introduits en thérapeutique. »

Si l'on accepte l'hypothèse de Trefouel : de l'action de la sulfamide seule dans le corps azoïque, la quantité de ce corps mise en liberté au maximum pour la carboxy-sulfamido-chrysoïdine correspond à 52 p. 100 de son propre poids.

Girard a expérimenté alors un autre dérivé azoïque de l'aminosulfamide à formule symétrique donnant par coupure deux molécules de ce composé.



Au contraire de l'effet attendu, ce corps se montra doué d'un pouvoir antistreptococcique très faible.

Un autre argument mis en valeur par Levaditi et Weissman est l'action élective des corps azoïques sur le streptocoque, son action nulle ou presque sur d'autres germes, comme le staphylocoque, le pneumocoque, le bacille de Friedlander et autres germes, sur lesquels la sulfamide a une action efficace.

Pourrait-on prétendre que le streptocoque seul provoque dans l'organisme la scission de la sulfamido-chrysoïdine invoquée par Fourneau et ses élèves comme la condition nécessaire et suffisante pour que ce corps soit actif ?

Ceci ne paraît guère soutenable.

Girard conclut donc que la sulfamido-chrysoïdine a une activité spécifique plus grande que son dérivé sulfamidé.

Pour expliquer cette action, il formule une hypothèse : considérant que, dans la formule de la sulfamido-chrysoïdine

on trouve un noyau vecteur de l'activité thérapeutique, celui qui porte le groupement sulfamidé, et un noyau colorant, il déclare que c'est de ce second noyau que dépend l'aptitude du corps à se fixer électivement sur un tissu ou sur un germe, étant donné les aptitudes tinctoriales bien définies des divers germes. Cette hypothèse mérite d'être retenue.

Dans tous les travaux que nous avons consultés sur l'utilisation de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, nous n'avons trouvé aucun dosage pratiqué dans le sang et le lait des femmes soumises au traitement préventif. C'est pour combler cette lacune que nous avons entrepris nos recherches. Nos résultats nous permettront de fixer s'il y a de la sulfamide libre dans le sang de nos patientes et s'il en passe dans le lait.

De plus, en raison des résultats pharmacodynamiques acquis en ce qui concerne le traitement par la sulfamide, nous devons tenir compte de la concentration trouvée.

Il est admis à l'heure actuelle que, pour aboutir à un résultat thérapeutique avec la *sulfamide seule*, on doit donner une dose telle du produit que l'on puisse obtenir dans le sang une *concentration* en sulfamide libre comprise entre 5 et 10 centigrammes par litre.

A côté du problème qualitatif, nous aurons donc à résoudre aussi un problème quantitatif, qui nous permettra de dire si la carboxy-sulfamido-chrysoïdine agit par la sulfamide libérée ou si, au contraire, cette quantité étant insuffisante, nous devons conclure avec Girard que l'azoïque 4 a une activité spécifique propre plus grande que son dérivé sulfamidé.

CHAPITRE III

EXPOSE CLINIQUE DU TRAITEMENT PREVENTIF PAR LA CARBOXY-SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE — RESULTATS ET INCONVENIENTS — L'ELIMINATION DANS LE LAIT

Dès son apparition en thérapeutique, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, ou prontosil rubrum de Domagk, se révéla comme un antistreptococcique puissant. Il fut employé pour la première fois en France par Lacomme dans un cas d'infection puerpérale, avec succès. Mais ce fut Levaditi, qui montra que la valeur prophylactique des antisptreptococciques azoïques était supérieure à leur valeur curative.

En juillet 1936, le Docteur Lacomme rapportait à la séance de la Société d'obstétrique et de gynécologie les premiers résultats d'une expérience faite dans le service du Professeur Couvelaire, à la Clinique Baudelocque, sur le traitement préventif de l'infection puerpérale par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (rubiazol, première formule). Puis il donnait en juin 1937, à la séance de la Société d'obstétrique et de gynécologie, les résultats de deux cas de traitements prophylactiques. Il s'était servi jusqu'en novembre 1936 du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, dont il donnait systématiquement 2 grammes par jour, soit 8 comprimés de 0 g. 25 pendant cinq jours, à compter *dès l'entrée*

de la femme dans la salle de travail. Depuis novembre 1936, il avait utilisé l'azoïque 4 de Girard, ou carboxi-sulfamido-chrysoïdine, ou rubiazol, deuxième formule, qu'il administrait à la dose de 1 g. 60 par jour, soit 8 comprimés de 0 g. 20.

Avec ce traitement prophylactique, la proportion des infections a été notablement inférieure à ce qu'elle avait été pendant les neuf années précédentes :

132 p. 1.000 infections bénignes, au lieu de 213 p. 1.000;

1,94 p. 1.000 infections graves, au lieu de 8,90 p. 1.000,

et la mortalité par infections puerpérales franches contractées dans le service est tombée à 0. Tandis que « les phlébites, loin de participer à ce recul général, ont nettement augmenté : 7,10 p. 1.000 au lieu de 4 p. 1.000. Ce dernier résultat ne semble pas devoir être attribué au traitement, car d'autres services n'employant pas de sulfamide ont noté pendant la même période une augmentation des phlébites ».

Favorablement impressionné par les résultats publiés par le Docteur Lacomme, le Docteur Le Lorier se décida à appliquer ce traitement dans son service de la Maternité de Port-Royal et publia ses résultats dans la *Gazette des hôpitaux* du 29 avril 1939.

Il employait la carboxy-sulfamido-chrysoïdine sous forme de comprimés dosés à 20 centigrammes de principe actif. Il la faisait donner par voie buccale exclusivement et à la dose de 8 comprimés par jour en 4 fois, en veillant bien à ce que les malades prennent régulièrement leur dose journalière. Les accouchées ont accepté très facilement ce remède dès le début, il n'y eut aucune protestation et aucun incident. Les résultats furent comparables à ceux du Docteur Lacomme.

Dans son article, le Docteur Le Lorier fournit les statistiques suivantes, d'où sont exclues les opérées chirurgicales : césariennes et pelvitomies, ainsi que les avortées. Nous avons systématiquement utilisé le mot azoïque au lieu du terme sulfamide employé par le Docteur Le Lorier, ce terme

sulfamide étant impropre dans le traitement par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, comme nous le prouverons dans nos conclusions.

1° Résultats de la statistique des douze mois (1^{er} novembre 1935 au 31 octobre 1936) précédant la thérapeutique par l'azoïque 4 :

Accouchements, 3,697;

Avec décès, 12;

Mortalité, 3,2 p. 100 (ce qui est à peu près le résultat des grandes statistiques d'ensemble).

Les causes de mort sont : 5 embolies pulmonaires, 3 péritonites puerpérales, 2 septicémies puerpérales, 2 infections pulmonaires grippales. Sauf ces 2 derniers décès, les 10 autres sont la conséquence directe ou indirecte d'une infection puerpérale de virulence variable. Quant au diagnostic des 2 cas de grippe, pense le Docteur Le Lorier, mieux vaut ne pas entamer de discussion à leur sujet et les joindre comme suspects aux 2 autres.

2° Résultats de la statistique des douze mois (1^{er} novembre 1936 au 31 octobre 1937) pendant lesquels on a administré l'azoïque 4 :

Accouchements, 3.395;

Avec décès, 5;

Mortalité, 1,4 p. 100.

Les causes de mort sont : 1 tumeur cérébrale, 1 hémorragie, 1 septicémie déjà existante avant l'accouchement, 1 paramétrite avec péritonite reconnue avant l'accouchement, 1 mort subite par embolie au dixième jour. Comme on le voit, seule la mort par embolie peut être imputée à une infection phlébitique.

La mortalité expurgée tombe donc à 0,02 p. 100.

Le Docteur Le Lorier cite également les résultats qu'il a obtenus dans les cas d'infections non mortelles :

	I Sans azoïque.	II Avec azoïque.
Infection légère	60	77
Infection sévère	26	2
Infection nécessitant l'immuno-transfusion	10	0
Phlébites	8	5
Lymphangite du sein.....	61	36
Angine non diphtérique.....	57	9
Otites	12	1
Pyélonéphrite avec pyurie et fièvre.....	72	18
Grippe	29	9

« Comme on le voit, il n'y a pas eu plus de phlébites dans le groupe I, comme dans la statistique de Lacomme, qui insiste du reste avec raison sur les variations très grandes de cette complication d'une année à une autre », pense le Docteur Le Lorier, et il conclut en disant : « Ce qui se dégage de cet ensemble de faits est l'action préventive très nette et très efficace de l'azoïque 4, qui se traduit par une forte réduction de la mortalité, une très forte réduction du nombre des infections diverses que l'on peut observer dans une maternité. »

Par contre, il n'a constaté aucune action vraiment nette de l'azoïque employé à titre curatif dans les infections puerpérales graves où le traitement préventif n'avait pas été institué (la dose instituée dans les cas aigus doit être sans doute notablement relevée).

De plus, il n'a remarqué aucune intolérance gastro-intestinale, ni aucune manifestation quelconque d'ordre toxique.

M. le Docteur Balard, médecin chef de la Maternité de Pellegrin, se réservant la publication des observations de son service, a bien voulu nous lire les conclusions de l'article qu'il va faire paraître à ce sujet. Ces conclusions sont nettement en faveur du traitement préventif et ne font que confirmer les publications antérieures des Docteurs Lacomme et Le Lorier.

Nous nous sommes donc trouvé devant un traitement pré-

ventif très efficace de l'infection puerpérale et inoffensive pour la mère. Mais est-ce que le fœtus ou le nourrisson, eux, pourront supporter les doses de médicament qui circulent dans la circulation placentaire ou sont éliminés dans le lait ?

Peu s'en sont préoccupés, et ne pourrait-on considérer avec le Docteur H.-O. Calvery, de Washington (*The Journal of the American Association*, p. 769, vol. III, août 1938), que parfois l'homme, ici la femme, le fœtus et l'enfant servent de terrain expérimental avant même qu'on ait expérimenté vraiment ces nouveaux corps chez l'animal ?

Nous allons donc étudier successivement :

1° L'élimination de la sulfamide chez l'animal;

2° L'élimination de la sulfamide dans les liquides de l'organisme pouvant intéresser l'accoucheur : sécrétions cervicales, règles, et surtout lait;

3° Sa transmission et ses effets chez le nourrisson en même temps que son élimination dans le sang et l'urine des nourrissons, dans le sang du cordon et le liquide amniotique.

Les expériences sur l'élimination de la sulfamide chez l'animal ont été faites en 1938 par Fred Adair, Helose, Hesselstine et Lucile-R. Hac, de Chicago.

Le lapin était l'animal choisi pour cette étude, car les lapines pleines supportent beaucoup mieux le traitement que les rats ou les souris et leur période de gestation est relativement courte. Chez les lapins, comme chez l'homme, la sulfanilamide est éliminée en partie sous sa forme libre et en partie sous sa forme conjuguée.

La toxicité des doses isolées de sulfanilamide avait été bien déterminée chez le lapin. Raiziss, Séverac et Moetsch montrèrent que 94 p. 100 de leurs lapins toléraient l'administration *per os* de 4 g. 5 par kilogramme de poids, 50 p. 100 toléraient 2 grammes par kilogramme. Halpem et Mayer pensent que la dose toxique pour le lapin est de 2 grammes

par kilogramme. Marshall, Cutting et Emerson rapportent le cas de mort arrivé à deux lapins qui avaient reçu 3 g. 5 de sulfanilamide par kilo de poids en deux jours, mais n'ont observé aucun accident chez deux lapins qui avaient reçu 4 grammes par kilo de poids en quatre jours.

Adair divisa ses animaux en trois groupes : le premier groupe de 20 animaux recevait 0 g. 5 de sulfanilamide par kilo de poids (taux très important par rapport à l'homme, mais semblant non toxique pour le lapin). Un second groupe de 20 lapins recevait 0 g. 25, et un troisième 0 g. 10.

Les lapins pesaient environ 4 à 5 kilos et étaient choisis par groupes de 4 de la même portée; 2, et plus tard 1, ne recevaient pas de sulfanilamide et servaient de contrôle.

La sulfanilamide était administrée *per os* (et en suspension grâce à la gomme arabique) 1 fois par jour à partir du vingt-troisième jour de la gestation, c'est-à-dire huit jours avant la date envisagée, et était continuée jusqu'à la mise bas.

Durant les expériences, il y eut 7 morts (11 p. 100) parmi les lapins traités, mais seuls 4 cas semblent dus à la drogue, et 1 mort (7 p. 100 parmi les lapins contrôles).

50 p. 100 des lapins contrôlés perdirent de 200 à 600 grammes.

86 p. 100 des lapins recevant 0 g. 5 par kilo perdirent également de 200 à 600 grammes.

La plupart de ces animaux semblaient intoxiqués et perdaient l'appétit.

Un lapin de chaque portée fut tué à la naissance, et l'on trouva de la sulfanilamide dans le sang, l'urine et tous les organes de ces jeunes animaux. Les lapins contrôles se montrèrent indemnes de toute imprégnation.

Dans un cas, la drogue fut administrée pendant huit jours, puis cessée, les lapins naquirent trois jours plus tard, et on ne trouva de trace de sulfanilamide que dans le foie. Et ce fut un fait général, 40 p. 100 des lapines qui avaient reçu 0 g. 5 par kilo (la plus forte dose) mirent bas trois à cinq jours avant la date normale.

La mortalité des jeunes lapins augmenta avec les doses reçues :

- 63 p. 100 des jeunes lapins issus de mères ayant reçu
0 g. 50;
35 p. 100 des jeunes lapins issus de mères ayant reçu
0 g. 25.

Les jeunes lapins survivants étaient laissés à leurs mères, mais la croissance de ceux nourris par les lapines continuant à recevoir de la sulfanilamide était beaucoup plus lente que celle de ceux nourris par les lapins contrôlés.

Bien que le lapin élimine la drogue sous la même forme que l'homme, Adair n'était pas certain que l'absorption et l'utilisation soient les mêmes. Il fit alors des recherches et montra que la drogue est transmise au fœtus humain; 3 sujets reçurent chacun 1 gramme de sulfanilamide entre trois et six heures avant l'accouchement. La sulfanilamide fut retrouvée dans les 3 cas dans le sang du cordon et dans le placenta.

Ces résultats furent confirmés par Stewart et Pratt, qui donnèrent à 6 femmes 3 grains de sulfanilamide, soit 1 g. 50 toutes les quatre heures pendant le travail. Au moment de la délivrance, des échantillons étaient obtenus du sang maternel, du sang du cordon, et dans 3 cas, du liquide amniotique. Le sang du cordon et le liquide amniotique contenaient la sulfanilamide dans une concentration voisine de celle du sang maternel, comme le montre le tableau (en milligrammes de sulfanilamide libre par centimètre cube) :

Cas	Sang	Cordon	Liquide amniotique
EH	5,2	5	—
LB	3,2	3	—
TB	2,8	2,4	—
GB	1,5	1,3	1,3
AP	4,7	2,7	3,3
GR	0,9	0,8	1

Adair décela également la présence de la sulfamide dans la sécrétion cervicale, dans les règles en proportions beaucoup plus élevées, et montra son rôle possible dans la gonorrhée.

Les recherches qui ont été faites sur l'élimination de la sulfamide dans le lait sont beaucoup plus nombreuses. Ce fut en Amérique qu'apparurent les premiers travaux d'Adair, de Stewart et Pinto en particulier.

Mais auparavant Bauer et Gunderson avaient déjà décrit l'effet de la sulfanilamide sur les mastites streptococciques des vaches et précisaient que le taux de la sulfanilamide éliminée dans le lait de vache peut être déterminé en modifiant la méthode de Fulher utilisée pour le sang. Hepburn, Paxon et Rogers avaient trouvé de la sulfanilamide dans le lait de 16 femmes en état de puerpéralité. La concentration varie, disent-ils, de 0,55 à 2,17 mg. par 100 cm³, vingt-quatre heures après la première dose. Mais aucune technique n'était donnée.

Adair, Hesseltine et Lucile Hac se servirent alors, pour déterminer la quantité de sulfamide éliminée dans le lait, de la méthode que Marshall utilisait pour le sang, mais qu'ils modifièrent.

Les malades recevaient, quatre à dix jours après l'accouchement, par la bouche, un total de 2 ou 4 grammes (30 à 60 grains) de sulfanilamide en deux doses égales à quatre heures d'intervalle.

Alternativement, les seins étaient vidés toutes les quatre heures, et, un peu avant, une prise de sang et d'urine était effectuée. Voici quels furent les résultats :

Chez les 10 malades qui reçurent 2 grammes, le total de la drogue excrétée dans le lait varie de 3,96 à 13,67 mg., soit 0,006 à 0,016 par centimètre cube;

Chez les malades qui reçurent 4 grammes, le total de la drogue excrétée dans le lait varie de 11,77 à 54 mg., soit 0,019 à 0,040 mg. par centimètre cube.

Le taux dans le lait était plus élevé que dans le sang

depuis que les premiers échantillons furent recueillis (quatre heures après la première dose), et la sulfamide *continuait* à être excrétée dans le lait, alors que le taux dans le sang était considéré comme négligeable. Chez les malades qui recevaient 4 grammes de drogue, le taux du sang tombait, à la fin des vingt-quatre heures, à environ 1 mg. pour 100 cm³, tandis que le taux dans le lait était encore de 4,2 à 8,8 mg. pour 100 cm³. C'était au-dessous de 1 mg. à la fin de quarante heures, et dans quelques cas ce taux s'élevait à 1 mg. 4 par 100 cm³, même après soixante heure. Il y aurait donc, pense Adair, une accumulation et même une rétention dans le sein, le sang qui coule dans le sein ayant une affinité pour la sulfamide.

D'ailleurs, les autres auteurs, et Stewart en particulier, n'ont pas trouvé cette accumulation. Ils trouvent que la sulfamide excrétée dans le lait est dans une concentration voisine de celle du sang.

Stewart avait divisé ses femmes en deux groupes :

— un premier groupe recevait 2 grammes par jour de sulfamilamide, en 6 doses de 0,33 toutes les quatre heures;

— un deuxième groupe, 4 grammes par jour, en 6 doses de 0,66.

Il faisait surveiller attentivement ses nourrices, car il s'était rendu compte qu'avec une atteinte rénale, l'excrétion urinaire étant ralentie, si l'on continue à donner la drogue, il y a une accumulation anormale dans le sang. Il faisait également surveiller attentivement le nourrisson.

Voici les résultats qu'il obtenait :

— Les malades du premier groupe ont montré une correspondance étroite entre le taux de la sulfamide libre dans le sang et le lait. Ce taux était compris entre 2 et 4 mg. p. 100 cm³, soit une excrétion journalière de 8 à 16 milligrammes.

— Les malades du deuxième groupe ont eu une excrétion de 4 à 7 mg. p. 100 cm³, soit une excrétion journalière de

16 à 28 milligrammes. Dans ce deuxième groupe, des traces de produit furent trouvées dans le sang et l'urine du nourrisson à la dose de 1 à 2 mg. 6 p. 100 cm³. Chez tous les nourrissons, il y eut absence de phénomènes toxiques et gain normal de poids. Chez les nourrices, il fut constaté différents degrés de cyanose et quelques effets toxiques (nausées, maux de tête, vertiges et fièvre légère).

Pinto a montré que la concentration de la sulfanilamide dans le lait maternel après ingestion d'une forte dose unique du produit est semblable à celle trouvée par d'autres chercheurs pour sa concentration dans le sang. La seule différence est que le maximum de concentration dans le lait paraît être retardé de plusieurs heures par rapport à celui du sang. En fait, il semblerait que la concentration du produit dans le lait dépend directement du taux dans le sang.

L'auteur penserait même qu'il y aurait une réabsorption de la drogue du lait vers le sang, ce mécanisme empêchant une accumulation dans le lait et les accidents chez les nourrissons particulièrement sensibles au produit.

Nous nous sommes trouvé devant ces différents chiffres qui correspondent à peu près à un taux d'élimination de 3 centigrammes par litre de lait pour une dose journalière de 2 grammes de sulfamide. Lorsque nous avons commencé nos dosages dans le lait de femme recevant une dose préventive de carboxy-sulfamido-chrysoïdine, les méthodes utilisées jusqu'alors pour le dosage de la sulfamide étaient insuffisantes, car nous nous sommes trouvé en présence de *milligrammes de sulfamide* au lieu de *centigrammes*, comme dans les expériences précédentes. En effet, comme nous le montrerons plus tard, la carboxy-sulfamido-chrysoïdine a un taux d'élimination en sulfamide libre dans le sang et le lait *dix fois moindre* que celui de la sulfamide administrée seule, pour un effet thérapeutique au moins *équivalent*.

Il faut donc supposer que le pouvoir antistreptococcique de la sulfamide, qui doit être de 3 *centigrammes* par litre de sang pour avoir un *effet thérapeutique*, comme l'a dé-

montré Fourneau, ait été *renforcé* par quelque autre corps. C'est ce *noyau colorant ou azoïque*, comme l'a montré Girard, qui, *joint au noyau sulfamide*, jouerait pour ainsi dire le rôle de mordanceur et permettrait, en fixant le streptocoque, sa destruction, plus facile par la sulfamide. D'ailleurs, en pathologie, c'est un fait acquis que certaines substances ont le pouvoir d'annihiler certains microbes ou certaines toxines permettant une action plus efficace des vaccins ou des sérums. Nous ne prendrons qu'un exemple, celui de l'action combinée du chloroforme et du sérum antitétanique dans la méthode de Duffour.

En conclusion des résultats de notre enquête clinique et de la documentation que nous avons résumée, nous voyons que nous retombons à nouveau sur les deux théories antagonistes, celle de Fourneau et de ses élèves, et celle de Gley et Girard. En appliquant avec les auteurs américains la sulfamide dans le traitement de la femme à terme ou de la femme nourrice, nous voyons que la concentration sanguine obtenue peut présenter un danger en dehors de la mère elle-même, d'abord pour le fœtus, ensuite pour le nourrisson.

A l'opinion de Girard et Gley, qui considèrent comme spécifique l'action sur le streptocoque, et l'action indissoluble du noyau chromatophore et du noyau sulfamide, nous devons répondre par des dosages dans le sang et le lait pour montrer que l'action préventive de la carboxy-sulfamidochrysoïdine ne fait apparaître dans ces liquides que des doses très faibles de sulfamide.

CHAPITRE IV

APPAREILLAGE ET METHODE — PRINCIPE DE LA METHODE — MODIFICATIONS APPORTEES A LA METHODE DE MARSHALL

Marshall et ses collaborateurs ont décrit, pour un dosage de la sulfanilamide dans les liquides de l'organisme, une méthode qui comporte, après défécation si nécessaire, la diazotation du liquide limpide et le couplage du composé obtenu avec la diméthyl-alpha-naphtylamine. On obtient ainsi un composé azoïque 1 — (p-sulfamido-phénylazo) — 4-diméthylnaphtylamine d'une intense couleur rouge carmin, visible encore pour une dilution voisine de dix-millionième. Cette réaction dépendrait de la présence d'un groupe aminé libre dans le noyau benzène, ce groupe pouvant être aussi libéré par hydrolyse.

Un des temps délicats de cette technique réside dans la préparation d'une échelle d'étalons colorés pour permettre la comparaison obtenue après diazotation et copulation.

Cette échelle ne se conserve que 30 minutes, d'où nécessité de la renouveler à chaque expérience.

En utilisant la méthode de Marshall, celle-ci a présenté deux causes principales d'erreurs :

1° Il se produit souvent après diazotation et copulation avec le réactif à la diméthyl-alpha-naphtylamine une coloration qu'il est difficile de comparer aux étalons traités simultanément par suite de teintes parasites dues au réactif lui-même;

2° La rapidité de développement de la teinte varie dans de larges limites, la coloration n'est pas stable, d'où impossibilité de la comparer à une gamme d'étalons fixes.

En ce qui concerne le second point, Marshall et Lichtfield ont, en juillet 1938, modifié leur technique.

Deux points ont été précisés :

- 1° Nécessité de fixer l'acidité du milieu à un pH final compris entre 4,7 et 4,8;
- 2° Arrêter l'action de l'acide nitreux dans la diazotation après un délai de trois minutes.

La couleur obtenue apparaît alors rapidement et demeure stable. On arrivera au résultat en détruisant l'excès d'acide nitreux par une solution de sulfamate d'ammoniaque et en utilisant du phosphate diacide de sodium comme agent tampon; le tout introduit dans la réaction, après diazotation et avant copulation.

La question des teintes parasites fut aussi envisagée. Pour les éviter, E.-A. Mac-Lachlan et ses collaborateurs se sont servis de l'électro-photo-colorimètre de Kenneth-Evelyn. Par des études spectrographiques, ils ont montré que la teinte finale de la réaction présentait un maximum d'absorption vers 5.200 Å; les teintes parasites, vers 4.000 et 6.000 Å.

Ils ont mesuré ensuite les absorptions produites par les réactions colorées en utilisant un flux de lumière sensiblement monochrome, isolé au moyen d'un filtre et centré vers 5.200 Å en une bande spectrale allant de 5.000 à 5.400 Å.

Cependant, Mac-Lachlan n'utilisait pas la deuxième technique de Marshall et n'a pu s'affranchir de la seconde cause d'erreur. C'est en évitant cette deuxième cause d'erreur que le Docteur Servantie et Demange ont réalisé le système de dosage que nous allons exposer ici.

Principe de l'appareil de Kenneth-Evelyn.

Cet appareil est un colorimètre photoélectrique à une seule cellule. Le point essentiel est la stabilité de l'éclairage, qui permet l'élargissement du champ d'application d'un tel colo-

rimètre. Par l'utilisation de filtres sélectifs, on peut résoudre les problèmes nécessitant auparavant l'usage d'un spectrophotomètre ou même obtenir des résultats que ce dernier dispositif lui-même ne peut fournir.

La réalisation en a été faite par MM. Servantie et Demange. Les circonstances nous ont empêché de reproduire le schéma de l'appareil et nous nous en excusons.

Etablissement d'une courbe de concentration.

Après avoir vérifié les assertions de Mac-Lachlan à l'aide du grand spectrographe Zeiss, MM. Servantie et Demange, assurés de la stabilité de la coloration, ont pu étalonner l'appareil utilisé à l'aide de témoins et établir une courbe.

Le principe mis en jeu est le suivant :

On mesure à l'aide du photomètre les densités optique L (logarithme $\frac{I_0}{I}$) des solutions colorées interposées sur le faisceau lumineux d'intensité lumineuse I_0 ; I étant la densité transmise, cela pour une épaisseur constante.

On utilise la formule $C = \frac{L}{K}$; C étant la concentration en substance active (sulfamide) de chaque tube, K un coefficient valable pour le filtre utilisé et constant pour des quantités de sulfamide allant de 1 à 20.

Ceci montre que la loi de Beer-Lambert (proportionnalité des densités optiques aux concentrations) est satisfaite.

Connaissant K et mesurant L , on peut calculer C .

On porte L en abscisse et C en ordonnée.

On a une courbe, constituée en fait par une droite, variation de C en fonction de L .

Mesurant L , il est facile de se reporter à la table pour avoir aussitôt la concentration C en substance active.

Cette méthode, particulièrement rapide, sitôt étalonné l'appareil, permet des dosages en série très nombreux et une précision de l'ordre de $\frac{1}{10}$ de microgramme.

Il faut cependant, K étant déterminé, utiliser toujours une même épaisseur et un même réactif. Cela a conduit préalablement à étalonner toute une série de tubes donnant tous une même déviation de l'appareil et qui nous ont ensuite servi pour nos dosages.

Nous allons maintenant donner au complet le processus technique utilisé dans nos diverses expériences de dosages qui ont porté sur le sang, les urines et également le lait.

Technique générale des dosages.

Les réactifs utilisés sont :

- 1° L'acide trichloracétique à 20 p. 100;
- 2° L'eau saponinée à 0 g. 05 p. 100;
- 3° Une solution de nitrite de soude chimiquement pur à 0,10 p. 100, préparée chaque jour;

4° Solution tampon de sulfamate d'ammoniaque obtenue comme il suit : mettre dans un ballon de 100 cm³ 10 cm³ d'eau; ajouter 0 g. 50 d'acide sulfamique, SO₄HNH₂, puis goutte à goutte de l'ammoniaque en présence de bromothymol sur du papier filtre avec une pipette très fine jusqu'à neutralisation (procédé à la touche), environ 0 cm³ 8 de solution d'ammoniaque pur; ajouter 13 g. 80 de phosphate acide de sodium et eau distillée en quantité suffisante pour compléter à 100 cm³;

5° Réactif de Marshall : 1 cm³ de dyméthyl-alpha-naphtylamine dans de l'alcool à 95°, quantité suffisante pour 200 cm³; à conserver à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Devant nos premiers résultats extrêmement faibles, nous avons dû utiliser des quantités de produits (sang, lait, urine) beaucoup plus grandes qu'il n'est nécessaire lorsqu'on administre de la sulfamide. Au cours d'un traitement avec cette dernière, les dosages devront être effectués avec des quantités deux fois moindres ou encore plus petites.

A. — Dosage dans le sang.

Pour recueillir le sang, nous avons utilisé des tubes à centrifuger, que nous avons gradués à 4 cm³ pour simplifier le prélèvement, et dans lesquels nous avons mis au préalable 0 cm³ 04 d'une solution d'oxalate de potasse à 20 p. 100.

On prélève 2 cm³ de sang oxalaté, après avoir bien mélangé au moment de la prise, et on verse lentement dans un tube contenant 6 cm³ d'eau saponinée; on mélange avec un agitateur, et on ajoute 2 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100.

Après un repos de dix à quinze minutes, on filtre; on peut aussi centrifuger.

On prélève 3 cm³ du filtrat : 2 cm³ seront utilisés pour le dosage direct; 1 cm³ pour le dosage total après passage au bain-marie.

1° DOSAGE DIRECT. — Dans un tube préalablement étalonné pour l'appareil de Kenneth-Evelyn et jauge à 10 cm³, on met :

2 cm³ du filtrat;

3 cm³ d'eau distillée;

0 cm³ 5 d'une solution de nitrite de soude à 0 g. 1 p. 100; on mélange par agitation et on attend trois minutes.

Ajouter 1 cm³ de la solution tampon.

Mélanger de même; attendre encore deux minutes.

Ajouter 3 cm³ de la solution alcoolique de diméthyl-anaphylamine.

Compléter à 10 cm³ avec de l'eau distillée et mélanger.

Parallèlement, il faut préparer un tube témoin servant de repère à l'appareil.

On y met :

1 cm³ d'acide trichloracétique;

4 cm³ d'eau distillée; plus les autres réactifs.

L'appareil de Kenneth-Evelyn est réglé avec le témoin, puis celui-ci est remplacé par le tube à essayer.

La déviation G de l'appareil donne, dans la table correspondante, le chiffre L, et ainsi on peut, à l'aide de la courbe, avoir immédiatement la concentration du sang en sulfamide.

2° DOSAGE TOTAL. — On se sert des tubes précédents, dans lesquels on met :

- 1 cm³ du filtrat sanguin trichloracétique;
- 1 cm³ de HCl normal,

on place quarante-cinq minutes au bain-marie bouillant, en évitant une trop forte évaporation.

Le mélange refroidi, on y ajoute 2 cm³ d'eau distillée.

Ajouter 0 cm³ 5 de solution de nitrite de soude.

Agiter trois minutes. Repos.

Ajouter 2 cm³ de solution tampon. Mélanger. Deux minutes de repos.

Ajouter 3 cm³ de réactif de Marshall.

Compléter à 10 cm³ avec de l'eau distillée. Mélanger.

B. — Dosage dans les urines.

Seul le mode de prélèvement varie, les temps du dosage n'étant aucunement modifiés en ce qui concerne la sulfamide directe et totale.

On prélève dans un ballon jaugé à 50 cm³ (en connaissant la quantité d'urine émise par le sujet dans les vingt-quatre heures le jour de l'expérience), 1 cm³ d'urine, auquel on ajoute 10 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100.

Eau en quantité suffisante pour 50 cm³. Mélanger.

On filtre si l'urine est trouble.

On met dans un tube destiné à l'appareil de Kenneth-Evelyn : 2 cm³ d'urine diluée au 1/50 pour le dosage direct, 1 cm³ pour le dosage total. Les autres temps de la réaction étant identiques à ceux effectués pour le sang dans les 2 cas.

Pour contrôler la réaction, on utilise les tubes témoins, en vérifiant fréquemment au cours du dosage la constance du point fixe.

L'appareil utilisé a présenté à ce point de vue, après correction, une constance remarquable. Ainsi, des dosages répétés à dix, soixante, cent vingt minutes, et même vingt-quatre heures d'intervalle, donnèrent des résultats identiques.

Il résulte de tout cela que, n'ayant plus de teintes parasites et la stabilité de la réaction étant assurée par cette méthode, les résultats obtenus furent rapides et précis.

La sensibilité est considérable, puisqu'elle nous a permis de doser jusqu'à 2 microgrammes en sulfamide.

De plus, la loi de Beer-Lambert joue dans ces conditions et permet d'utiliser une gamme stable ou une courbe d'étalonnage, ce dernier procédé ayant eu notre préférence.

C. — Dosage dans le lait.

La déprotéinisation du lait de femme demande un tour de main particulier. Denigès a signalé pour ce dernier la difficulté d'obtenir un filtrat clair après coagulation par un déféquant tel que l'acide métaphosphorique. Nous avons tourné la difficulté d'obtenir un filtrat clair après coagulation par la difficulté en ajoutant du sérum sanguin, pour renforcer le taux de protéine du lait, et avoir un collage parfait. Le lait doit être aussi centrifugé et on prélève au-dessous de la couche de crème pour éviter toute opalescence due aux corps gras.

On met dans un tube :

5 cm³ d'eau distillée;

1 cm³ de sérum sanguin;

2 cm³ de lait écrémé; on ajoute lentement en agitant;

2 cm³ d'acide trichloracétique à 20 p. 100.

On mélange bien, on attend quelques minutes et on filtre sur papier pour obtenir un filtrat clair.

1° DOSAGE DIRECT. — Dans un tube préalablement étalonné pour l'appareil de Kenneth-Evelyn et jaugé à 10 cm³, on opère exactement comme pour le sang.

2° DOSAGE TOTAL. — Si l'on opère sur le filtrat précédent, que l'on porte au bain-marie bouillant pendant quarante-cinq minutes en présence d' HCIN , on constate un brunissement du liquide. C'est ainsi qu'avec un lait normal de femme non traité, on obtient, avec la méthode utilisée, un blanc correspondant à un taux de 8 à 10 milligrammes par litre.

En traitant par le mélange chaux-cuivre, qui enlève les hydrates de carbone, Pinto a pu obtenir des résultats très faibles en sulfamide conjuguée.

Il y a donc lieu de prévoir un traitement spécial, que nous n'envisagerons pas pour l'instant.

CHAPITRE V

COMMENTAIRES

Nous avons donc étudié l'élimination possible de la sulfamide dans le lait, le sang et l'urine au cours du traitement préventif de la fièvre puerpérale par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine. La posologie qui fut habituelle a été de 6 comprimés de 0 g. 20 donnés à 6 heures, à 13 heures et à 21 heures, par deux comprimés chaque fois.

En faisant des prises simultanées de sang et de lait, nous avons trouvé des taux comparables dans les deux liquides.

Nous avons alors fait des dosages répétés au cours de la journée, soit de sang, soit de lait, pour chercher des variations de la concentration en sulfamide. Nous avons trouvé que ces variations étaient infimes et semblaient correspondre à une scission faible, lente et continue de l'azoïque 4.

Nous avons ainsi montré que, pour ce corps, la concentration entre le sang et le lait était similaire.

Nous avons trouvé des taux de concentration dans le sang et le lait variant entre 3 et 7 milligrammes par litre, ce qui est loin des 5 centigrammes « nécessaires » pour avoir un effet thérapeutique lorsque l'on administre la sulfamide seule. Pourtant nos malades ont profité du bon effet thérapeutique de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Il est donc logique de penser, comme nous l'avons déjà dit, que l'action de la sulfamide a été renforcée par le noyau colorant ou chromatophore.

Nous avons également dosé la sulfamide dans le sang du

cordons mais l'avons trouvée à un taux très faible (1 à 2 milligrammes par litre environ). Par contre, l'urine des nourrissons contenait un taux d'environ 15 milligrammes par litre, taux supérieur au taux du sang de la mère, étant donné la concentration des urines des nouveau-nés.

A ces chiffres nous avons pu joindre ceux de la sulfamide conjuguée éliminée dans le sang. Car il est intéressant de signaler que la réaction de Marshall est positive après hydrolyse au bain-marie avec d'autres corps que les sulfamides, mais le problème de dosage de la sulfamide conjuguée est un problème complexe et les quelques chiffres que nous en donnons sont sous toutes réserves.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS ET RESULTATS

COMMENTAIRES

OBSERVATION I.

Mme Cout..., 6 comprimés par jour.

Après 8 comprimés :

Urine, 0,0428 g. p. 1.000;

Sang, 0,0045.

Après 14 comprimés :

Urine, 0,049 g. p. 1.000;

Lait, 0,005.

Après 20 comprimés :

Urine, 0,225 g. p. 1.000;

Sang, 0,0036;

Lait, 0,0042.

Après 26 comprimés :

Urine, 0,083 g. p. 1.000;

Sang, 0,0037;

Lait, 0,0035.

OBSERVATION II.

Mme Mi..., a reçu 8 comprimés avant l'accouchement.

Urine de la mère, 0,09 g. p. 1.000;

Sang du cordon, 0,0012.

OBSERVATION III.

Me S..., lit 28, a reçu 6 comprimés.

Sang du cordon, 0,0017 g. p. 1.000.

OBSERVATION IV.

Mme Mag..., 9 comprimés par jour depuis dix jours.

Urine, 0,195 g. p. 1.000;

Sang, 0,00625.

OBSERVATION V.

Mme Aug..., 6 comprimés par jour.

Après 8 comprimés :

Urine, 0,0544 g. p. 1.000;

Sang, 0,0041.

Après 16 comprimés :

Urine, 0,053 g. p. 1.000;

Sang, 0,0043;

Lait, 0,0043;

Urine (nourrisson), 0,016.

Après 22 comprimés :

Urine, 0,167 g. p. 1.000;

Sang, 0,005;

Lait, 0,007;

Urine (nourrisson), 0,015.

Après 26 comprimés :

Urine, 0,145 p. 1.000;

Sang, 0,0041;

Lait, 0,0037.

OBSERVATION VI.

Mme Past..., 30 comprimés, 6 par jour.

Urine, 0,135 g. p. 1.000;

Urine (nourrisson), 0,011;

Lait, 0,047.

OBSERVATION VII.

Mme Lali..., infectée *post partum*; hémoculture positive au streptocoque hémolytique. Traitée depuis dix jours à 12 comprimés par jour en 6 prises, dont une de 3 comprimés à 6 heures du matin.

Prise de sang à 8 h. 30. Le lait est un mélange des trois prises faites dans la journée.

A reçu aussi du sérum antistreptococcique intraveineux (240 cm³).
Guérison.

Sang, 0,00625 g. p. 1.000;

Lait, 0,00425;

Urines (nourrisson), 0,0187.

OBSERVATION VIII.

Mme Bou..., après 16 comprimés.:

Urine, 0,172 g. p. 1.000;

Sang, 0,0037;

Urine (nourrisson), 0,012.

OBSERVATION IX.

Mme Mass..., 9 comprimés le premier jour, 6 comprimés ensuite.

Urine, 0,137 g. p. 1.000;

Lait, 0,0037;

Urine (nourrisson), 0,012.

OBSERVATION X.

Mme Fer..., 8 comprimés par jour.

Après 20 comprimés :

	Sulfamide		
	titre p. 1.000	conjuguée	totale
Urines (1.200 cm ³) ..	0,200	0,178	0,378
Sang (11 h.).....	0,003	0,004	0,010
Sang (16 h.).....	0,007	0,007	0,014

Après 28 comprimés :

Urines (500 cm ³)....	0,332	0,298	0,630
Sang (8 h.).....	0,0060	0,0075	0,0135
Sang (11 h.).....	0,0060	0,0078	0,0138
Sang (16 h.).....	0,0064	0,0066	0,0130

CONCLUSIONS

I. — En présence d'une nouvelle thérapeutique chez la femme nourrice, nous avons décrit le rôle physiologique de la glande mammaire. Vis-à-vis de la plupart des substances médicamenteuses, la mamelle agit comme une glande excrétrice, de sorte que le médicament absorbé ou ses produits de scission se trouvent dans le sang et dans le lait à la même concentration.

II. — Nous avons passé en revue les différents traitements préventifs de la fièvre puerpérale et montré que la chimiothérapie par les corps azoïques ou leurs produits de scission paraissaient seuls fournir un apport intéressant dans la thérapeutique envisagée.

III. — Dans une revue clinique, nous montrons qu'en faisant prendre dès le début du travail à la femme enceinte une dose de carboxy-sulfamido-chrysoïdine variant entre 1 g. 20 et 1 g. 60 de produit par vingt-quatre heures, en trois ou quatre prises séparées, les Docteurs Lacomme, Le Lorier et Balard ont signalé un fléchissement très net non seulement de la mortalité, mais aussi de la morbidité. Cette expérience, portant déjà sur plusieurs milliers d'observations, mérite d'être retenue. L'absence de phénomènes toxiques par ce médicament ainsi administré doit aussi être signalée.

En opposition, nous avons résumé les travaux d'auteurs américains qui, ayant utilisé la sulfamide seule chez la femme enceinte et les lapines pleines, soulignent les réserves que leur ont suggérées de telles expériences.

Nous avons donc été amené à rechercher si la scission de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine dans l'organisme pouvait produire dans le sang et dans le lait une concentration en sulfamide, dont il faudrait tenir compte tant au point de vue thérapeutique que toxique.

IV. — Nous avons utilisé pour nos dosages de sulfamide dans le sang, le lait et l'urine la méthode de Marshall, modifiée et adaptée par Servantie et Demange à l'appareil photo-électrique du type Kenneth-Evelyn. Nous avons décrit en détail les techniques qui nous ont servi.

V. — Les chiffres énumérés dans nos observations varient de 3 à 7 milligrammes par litre tant dans le sang que dans le lait. Ces chiffres sont donc loin des 5 centigrammes « nécessaires » pour avoir un effet thérapeutique, lorsque l'on administre la sulfamide seule.

Il semble donc que, dans le traitement préventif de l'infection puerpérale streptococcique par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, l'action du produit soit conditionnée par l'action simultanée et sélective des deux noyaux de l'azoïque 4 de Girard : le noyau chromatophore et le noyau sulfamidé.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

VU : *Le Doyen,*

Le Président,

PIERRE MAURIAC.

J. ANDÉRODIAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 31 juillet 1939.

Le Recteur de l'Académie,

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. FERRADOU.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAIR (L.), HELOSE, HERSELTINE, ANEL, HAC (Lucile). — An experimental study of the Behavior of sulfanilamide. *The journal of the Am. Med. Assoc.*, vol. III, n° 9, août 1938, p. 766.
- ANDÉRODIAS et BALARD. — Soc. d'obst. de Bordeaux, 1923.
- ANSELM. — Unsere Erfahrungen mit Prontosil. Bei Puerperal Fieber. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1935, LXI, 264.
- BAUER, HENRY and GUNDERSON. — The effect of sulfanilamide upon the streptococci in the udder of mastitis cows and a method for its Estimation in milk. *Journ. Bact.*, 35, 66, janv. 1938.
- BUCURA. — *Stochr. f. exper. Path. v. Therapie*, 4, 398, 1907.
- CALVERY. — The soual of the American Association, août 1938.
- GRYNFELT. — Etude histologique des phénomènes sécrétoires de la glande mammaire.
- DECHAVANNE. — Du passage des substances médicamenteuses et toxiques dans le lait. Thèse Lyon, 1909.
- DOMAGK. — Ein Beitrag zur chemotherapie der bakteriellen infektionen. *Deut. Med. Wochenschr.*, févr. 1935, LXI, 250.
- Chemotherapie der bakteriellen infektionen. Angewandte chemie. *Deut. Med. Wochenschr.*, 1936, XLVII, 658.
- FLEXNER, MORRIS. — Sulfanilamide. *A Survey, Kentucky Med. Journ.*, 35, 597, déc. 1937.
- FOURNEAU, TRÉFOUEL (M. et Mme S.), NITTI et BOVET. — Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés de la para-amino-benzène-sulfamide. *C. R. de la Soc. de biol.*, 122, 258, 1936.
- FULLER. — Is para-amino-benzène-salphonamide the active agent im Prontosil therapy. *Lancet*, févr. 1937, I, 194.

- GIRARD. — Etat actuel de la chimiothérapie antistreptococcique par les composés sulfamides. *Annales médico-chirurgicales*, III, n° 9, nov. 1938, 309.
- GLEY et GIRARD. — Un nouveau dérivé de la sulfamido-chrysoïdine très actif contre l'infection streptococcique. *Presse médicale*, nov. 1936, n° 91, 1775.
- HALPERN and MEYER. — De quelques substances antistreptococciques. *Presse médicale*, 45, 747, 19 mai, 1937.
- Au sujet du mécanisme de l'action thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans l'infection streptococcique expérimentale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1938, 128, 476.
- HEPBURN, PAXON and ROGERS. — Sécrétion of ingested sulfanilamide in human milk, and in the urine of the infant. *Sc. Proc. Am. Soc. Biol. Chem.*, 32, LIV, avril 1938.
- JONES. — A resume of sulfanilamide. *Journ. Iowa Med. Soc.*, 28, 144, avril 1938.
- KELLNER. — Etude sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine. Thèse Paris, 1936.
- KENNETH-EVELYN. — A stabilized photo-electric colorimeter with light felters. *Journ. of biol. Chem.*, août 1936, 115, 63.
- KOLDA. — Le lait, 1926.
- KWIT and HATCHER. — Excretion of drugs in milk. *Amer. Journ. Dis. child.*, 49, 900, avril 1935.
- LACOMME. — Premiers résultats d'un essai de prophylaxie de l'infection puerpérale par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. *Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn.*, juill. 1936, n° 7.
- *Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn.*, juin 1937.
- *Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn.*, juill. 1936.
- LAPERVENCHE. — Thèse Bordeaux, 1925.
- LE LORIER. — *Rev. franç. de gyn. et d'obst.*, 1933.
- Mon expérience de la sulfamidothérapie préventive à la Maternité de Port-Royal. *Gazette des hôpitaux*, avril 1939.
- LEMELAND. — *Bull. de la Soc. de méd. de Paris*, févr. et nov. 1934.
- LEQUEUX, LAFFONT et CHOMÉ. — *Bull. de la Soc. d'obst.*, 1920.
- LEVADITI et WAISMAN. — Action curative du chlorhydrate de 4-sulfamido-2-4-diamino-benzène et de quelques dérivés simi-

- laïres sur la streptococcie expérimentale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, 119, 946.
- LÉVY-SOLAL. — *Soc. de biol.*, 1924, et *Presse médicale*, 15 mars 1932.
- LWODON (S.). — La séro-bactério et chimiothérapie dans la prophylaxie des infections puerpérales. *Presse médicale*, 15 juin 1927, n° 48, p. 736.
- MALET. — Essai de prophylaxie des infections puerpérales. Thèse 1937.
- MARFAN. — Traité de l'allaitement et de l'alimentation des enfants du premier âge.
- MARSHALL (E.-K.), EMERSON, KENDALL et CUTTING. — Para-amino-benzène-sulfanilamide. Absorption et sécrétion. Method of determination in urines and blood. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, mai 1937, vol. 108, 953.
- MARSHALL (E.-K.). — Détermination de la sulfanilamide dans le sang et les urines. *Proc. Soc. exp. Biol. Chem.*, avril 1937, 36, 422; *Journ. of Biol. Chem.*, déc. 1937, 122, 263.
- MARSHALL et LICHTFIELD. — Determination of sulfamide. *Sciences*, juill. 1938, 88, 85.
- MÉNÉGAUX. — Anatomie et physiologie normales de la glande mammaire. Encyclopédie médico-chirurgicale, t. VI.
- NITTI et BOVET. — Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par la paramino-benzène-sulfamide. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1936, 202, 1221.
- PICOT. — Thèse 1937.
- PINTO. — *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*
- POMPOURAS. — Mortalité par infection puerpérale. Thèse Paris, 1933.
- PORCHER. — La sécrétion lactée. Traité de physiologie normale et pathologique, t. XI.
- POULAIN. — Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés. Thèse Paris, 1936.
- RAIZISS, SEVERAL, MARIE and MOETSCH. — Chemotherapy studies of sulfanilamide. *Journ. chemoth.*, 14, 1, 4 avril 1937.
- RAVINA. — Thèse 1926.

- SCHREUS. — Chemotherapie des Erysipels und underer infektionem mit Prontosil. *Deut. Med. Wochenschr.*, 1935, LXI, 255.
- SERVANTIE. — Ingestion de carboxy-sulfamido-chrysoïdine et réaction de Marshall directe dans l'urine, le sang, le lait de femmes en travail ou en lactation. *Vie médicale*, mai 1939, n° 5, 283.
- SERVANTIE et DEMANGE. — Dosage des corps sulfamidés par une méthode photo-colorimétrique. Soc. de pharm. de Paris, séance 7 juin 1939.
- SISLEY (P.) et PORCHER (Ch.). — Du sort des matières colorantes dans l'organisme animal. *C. R. Acad. Sciences*, 1911, 1062.
- SISLEY, PORCHER et PANISSET. — De l'action des microbes sur quelques types de matières colorantes. *C. R. de l'Acad. des sc.*, 1911, 152, 1794.
- STEWART. — Excretion of sulfanilamide. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 1938, vol. 110, 1883.
- STEWART and PRATT. — Sulfanilamide. Excretion in Human Breast milk and the effect on Breast-Fed babies. *The Journ. of the Assur. med. Assoc.*, vol. III, n° 16, oct. 1938, p. 1436.
- TARNIER. — De l'asepsie et de l'antisepsie en obstétrique, 1894.
- TRÉFOUËL (M. et Mme), NITTI et BOVET. — Activité du p. aminophényl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. *C. R. de la Soc. de biol.*, 120, 756, 1935.

